

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1896

N°

288

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 21 mai 1896 à 1 heure

Par B. C. ATTAIX

Né à Saint Bonnet près Riom (Puy-de-Dôme) le 27 juin 1871

LA PIPÉRAZINE

SES PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES

Président M. STRAUS, professeur.

*Juges : MM. FOURNIER, professeur.
NETTER, CHASSEVANT, agrégés.*

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical.*

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, RUE RACINE, 15

1896

288

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

882



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553824_0038

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

— THÈSE —

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 21 mai 1896, à 1 heure

Par B. C. ATTAIX

Né à Saint Bonnet près Riom (Puy-de-Dôme) le 27 juin 1871

LA PIPÉRAZINE

SES PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES

Président M. STRAUS, professeur.

*Juges : MM. } FOURNIER, professeur.
 } NETTER, CHASSEVANT, agrégés.*

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical*

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
15, Rue Racine, 15

—
1896

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTHIER.
Histoire naturelle médicale.	N.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	DIEULAFOY.
Pathologie chirurgicale.	DEBOVE.
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE.
Histologie.	CORNIL.
Opérations et appareils.	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie.	TERRIER.
Thérapeutique et matière médicale.	POUCHET.
Hygiène.	LANDOUZY
Médecine légale.	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.	LABOULBENE.
	STRAUS.
	G. SEE.
Clinique médicale.	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
	GRANCHER.
Maladie des enfants.	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.	TILLAUX.
Clinique chirurgicale.	BERGER.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires.	GUYON.
Clinique ophthalmologique.	PANAS.
Clinique d'accouchements.	TARNIER.
	PINARD.

Professeurs honoraires.

MM. SAPPEY, PAJOT.

Agrégés en exercice.

MM.			
ACHARD	GAUCHER	MARIE	SEBILEAU
ALBARRAN	GILBERT	MÉNÉTHIER	THIERRY
ANDRE	GILLES DE LA	NELATON	THOINOT
BAR	TOURETTE	NETTER.	TURFIER
BONNAIRE	GLE Y	POIRIER, chef des	VARNIER
BROCA	HARTMANN	travaux anatomi-	WAETHER
CHANTEMESSE	HEIM	ques.	WEISS
CHARRIN	LEJARS	RETTNER	WIDAL
CHASSEVANT	LETULLE	RICARD	WURTZ
DELBET	MARFAN	ROGER	

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR STRAUS

Médecin à l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

INTRODUCTION

Dans ces dernières années, la matière médicale s'est enrichie d'un grand nombre de médicaments nouveaux. Certains restent acquis et constituent de véritables conquêtes. Pour n'en citer que quelques-uns ; l'antipyrine comme analgésique, le sulfonal comme hypnotique sont des médicaments de première valeur qui ont pris un rang très honorable parmi les analgésiques et hypnotiques de l'ancienne pharmacopée. D'autres comme l'acide salicylique et ses dérivés constituent des médications hors de pair dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. La plupart n'ont eu, il faut bien l'avouer, qu'une existence tout à fait éphémère parce que l'expérimentation ne leur a pas été favorable. Néanmoins, un médicament de premier ordre selon nous, la pipérazine, a passé complètement inaperçue. Assez bien étudiée en Allemagne, elle est à peu près inconnue en France, à peine trouve-t-on dans les comptes-rendus des Sociétés quelques communications sur ce sujet ; aucun travail d'ensemble n'a encore été fait.

Le pipérazine nous a paru d'une utilité si précieuse dans certaines affections, que nous n'avons pas hésité à en faire le sujet de notre thèse.

C'est surtout dans ses effets sur la diathèse urique que nous l'envisageons ici, tout en indiquant les diverses maladies dans lesquelles elle peut rendre des services.

L'idée première de cette étude appartient à M. le Dr Tison.

Inscrire le nom de notre maître en tête de ce travail est un témoignage bien minime de notre reconnaissance, pour les conseils qu'il nous a prodigués, l'intérêt et l'amitié dont il a bien voulu nous honorer.

Que notre maître, M. le Dr Le Bec, nous permette de lui exprimer également notre bien sincère gratitude pour ses précieux enseignements pendant notre internat dans son service.

Nous ne saurions oublier davantage, nos autres maîtres de l'hôpital Saint-Joseph qui nous ont donné maintes preuves de leurs bienveillantes sympathies.

Nous remercions avec tous les sentiments de respectueuse gratitude, M. le professeur Straus qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Voici notre plan. Dans une première partie nous étudions les propriétés chimiques et physiologiques de la pipérazine ; dans une seconde, ses propriétés thérapeuthiques que nous établissons par une série d'observations tant inédites qu'empruntées aux auteurs.

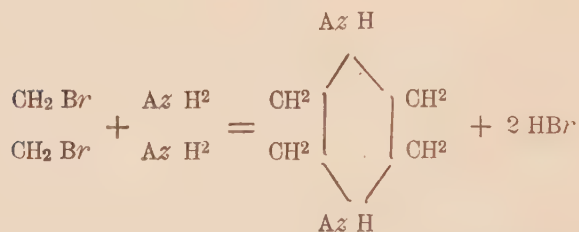
I

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

La pipérazine $C^4 H^{10} Az^2$ a été obtenue pour la première fois par Cloëz en faisant réagir l'ammoniaque sur le bromure ou le chlorure d'éthylène. A sa naissance le nouveau produit ne fut pas étudié. En 1878, Schreiner retirait du liquide testiculaire la spermine, $C^3 H^5 Az$, base organique, apparaissant sous forme de cristaux. Bientôt après Landenburg et Abel, tentaient de reproduire synthétiquement la spermine par l'action de la chaleur à 250° sur le chlorhydrate d'éthylendiamine. Ils obtenaient une base appelée éthylénimine, $C^2 H^5 Az$, et considérée comme semblable aux cristaux de

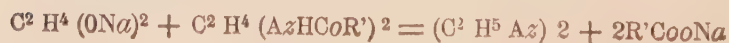
Schreiner. Mais Kobert, en étudiant physiologiquement cette base, trouva qu'elle était douée de propriétés différentes. En combinant deux molécules d'éthylénimine on obtient la pipérazine dont la formule est $C^4 H_{10} Az^2$. Elle est identique par la composition à la spermine de Schreiner et à l'éthylénimine de Ladenburg mais en diffère par la constitution. C'est un composé de synthèse qui était destiné tout d'abord à remplacer le principe actif de l'extrait testiculaire et qui se trouva être un nouveau corps aussi bien par ses caractères chimiques que par ses propriétés physiologiques.

Pour la préparer, on peut avoir recours au procédé de Ladenburg et Abel dont nous avons parlé plus haut ou encore à l'action de l'éthylendiamine sur le bromure d'éthylène.



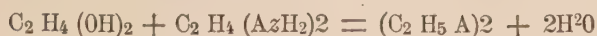
Ces méthodes sont d'une extrême difficulté et aujourd'hui on obtient la pipérazine par des procédés plus faciles.

1° Par l'action du sodium glycol sur l'hydrochlorate d'éthylendiamine ou les dérivés acides de l'éthylendiamine.



Ce procédé permet d'en obtenir de grandes quantités.

2° Par l'action du glycol sur l'éthylendiamine.



C'est une base organique à réaction alcaline, très soluble dans l'eau ce qui permet de l'utiliser en injections hypodermiques. Elle cristallise, après évaporation d'une solution aqueuse en tablettes nacrées. Au contact de l'air, elle absorbe avidement l'eau et l'acide carbonique et devient déliquescence. La solution aqueuse n'est pas caustique, elle est presque insipide avec une légère odeur ammoniacale.

Le chorhydrate de pipérazine est aussi très soluble dans l'eau, et cristallise en lames soyeuses allongées.

Le chlorhydroplatinate de pipérazine est également assez soluble.

La réaction de la pipérazine s'obtient au moyen d'une solution bi-iodurée de potassium et de bismuth; en ajoutant cette dernière à une solution diluée de chlorhydrate de pipérazine on obtient un précipité en aiguilles cristallines rouge-grenat.

Recherche de la pipérazine dans l'urine. — On mêle dix centimètres cubes d'urine à quelques gouttes de lessive de soude concentrée et l'on chauffe pendant quelques instants. Quand il s'est formé un précipité floconneux, on filtre et l'on éli-

mine ainsi les phosphates. On acidule le liquide filtré avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique puis on ajoute la solution bi-iodurée de potassium et de bismuth. Il se forme un premier précipité louche, amorphe, qui ne renferme pas de pipérazine. On chauffe pendant quelques instants à 50° puis on refroidit rapidement et on filtre. Après qu'on a agité, il se dépose au bord du vase une poudre rouge fine qui se présente à l'examen microscopique sous la forme d'agrégat d'étoiles caractéristiques.

S'il arrive parfois que la quantité de pipérazine soit trop minime pour être décelée de cette façon il faut avoir recours à une autre méthode qui est la suivante : on acidule l'urine et on évapore. Le résidu brun est mélangé au mortier avec de la soude caustique, ce qui provoque un dégagement d'ammoniaque par suite de la décomposition de l'urée, on mélange la masse pâteuse ainsi obtenue avec un poids égal de sable, puis on distille en adaptant au ballon un appareil réfrigérant. La créatine, la xanthine sont détruites de cette façon, mais la distillation n'a pas altéré la pipérazine. On chauffe rapidement le produit de la distillation pour chasser l'ammoniaque, on filtre, on acidule à l'acide chlorhydrique, et finalement on essaye le liquide par la solution bi-iodurée de potassium et de bismuth.

En solution dans l'urine, la pipérazine précipite en présence de l'acide picrique. C'est un fait

très important à noter pour ne pas conclure comme on l'a fait à tort, à la présence d'albumine dans les urines examinées par ce procédé. C'est ainsi que quelques auteurs ont injustement accusé la pipérazine de provoquer l'albuminurie.

Action dissolvante de la pipérazine sur l'acide urique.

La propriété la plus remarquable de la pipérazine est sa réaction en présence de l'acide urique, des concrétions uratiques et des tophus goutteux. Les expériences que nous allons rapporter ont été faites, d'une part en Allemagne par Biesenthal avec des solutions de pipérazine dans de l'eau, d'autre part en Angleterre par Gordon avec des solutions dans l'urine. Les auteurs ont comparé le pouvoir dissolvant de la pipérazine avec celui des autres substances réputées lithontriptiques et sont arrivés à des résultats presque identiques.

En solution aqueuse, la pipérazine associée à l'acide urique *donne toujours naissance à l'urate neutre de pipérazine facilement soluble*. Si l'on ajoute de l'acide urique à une solution de pipérazine, on observe une dissolution qui est instantanée; elle se fait même à froid. Si l'on continue à ajouter de l'acide urique, de façon à dépasser la quantité nécessaire à la production d'un sel neutre, on ne voit pas se précipiter de sel acide;

l'acide urique reste en suspension dans la solution d'urate neutre de pipérazine. Un grand excès d'acide urique et le chauffage ne modifient pas ces conditions.

Si l'on filtre l'acide urique resté insoluble et qu'on recherche la teneur en pipérazine et en acide urique dans le liquide filtré, on trouve toujours les quantités correspondant au sel neutre (2 groupes AzH pour 1 d'acide urique). La solubilité du sel neutre est très marquée, car on peut faire des solutions aqueuses au cinquantième. La solubilité de l'urate acide de soude à 15° est de 1/1200 et celle de l'urate acide de lithine de 1/367 à 20° .

La solubilité de la pipérazine à l'état d'urate lui donne une place prépondérante en présence des carbonates alcalins et des bases organiques expérimentées jusqu'ici.

Parmi les bases organiques, si l'on ajoute à l'éthylène-diamine de l'acide urique, ce dernier sera dissous au début, si la solution est diluée; mais seulement tant que la quantité d'acide nécessaire à la formation d'un sel neutre n'a pas été dépassée. Si l'on ajoute un excès d'acide, il se forme de suite un précipité épais d'un sel acide, et le liquide filtré ne contient plus que des traces d'acide urique.

La pipérazine dissout également les concrétions uratiques. La plupart des calculs sont formés par l'acide urique, c'est-à-dire par des urates. En outre, on observe des calculs composites présen-

tant des couches alternatives d'urates et d'oxalates ou phosphates de chaux, on rencontre encore des calculs formés d'oxalates ou de phosphates purs, rarement des calculs de xanthine ou de cystine.

Les calculs de la première catégorie, c'est-à-dire ceux formés par l'acide urique, se dissolvent avec la plus grande facilité dans un liquide contenant de la pipérazine.

Voici les procédés employés par Biesenthal et Schmidt pour étudier la désagrégation des calculs uratiques. Ils placent les calculs dans une éprouvette dont le fond est perforé de nombreux petits trous ; le tout est suspendu dans une solution au centième de pipérazine à la température du sang.

Le calcul est attaqué de suite, de chaque petit trou on voit sourdre un liquide épais, jaunâtre, formé par l'urate de pipérazine et qui descend au fond du récipient ; on obtient ainsi parfois, comme résidu dans l'éprouvette, une coque extrêmement mince, à condition d'éviter toute secousse pendant la dissolution pour empêcher le déchirement de cette coque.

Pour démontrer combien est grand le pouvoir dissolvant de la pipérazine, Biesenthal et Schmidt ont étudié comparativement l'action de cette même pipérazine et celles des autres médicaments, tels que la soude, la lithine, le borax. Sur un calcul très dur et formé de couches concentriques d'acide urique ils ont enlevé à la scie deux morceaux cu-

briques aussi égaux en poids que possible, et ont suspendu chaque morceau de la façon indiquée ci-dessus, dans des solutions, chauffées à la température du sang, de pipérazine, de carbonate de soude et de carbonate de lithine. Ils ont placé un fragment du même calcul dans une solution de borax à 1 0/0.

1° *Solution de pipérazine.* — Au bout de 6 heures 0 gr. 160 du calcul étaient dissous, il ne restait plus qu'une coque à peine visible ne présentant plus de stratification. La solution était jaunâtre par suite de la présence de la substance organique agglutinante qui s'était dissoute aussi.

2° *Solution de carbonate de lithine.* — 0 gr. 189 du calcul ne furent dissous qu'au bout de 48 heures; il resta une charpente solide dont les couches étaient nettement marquées par de fines stries parallèles. La charpente fut placée dans la pipérazine et au bout de peu de temps tout était dissous, à l'exception de quelques grumeaux à peine visibles.

3° *Solution de carbonate de soude.* — Cette solution se montra impuissante à dissoudre 0 gr. 15 de calcul. Au bout de 48 heures, le volume du calcul était le même, il était recouvert d'une couche blanche d'urate acide de soude, épaisse de 1/2 millimètre, et s'opposant à l'action en profon-

deur de la solution sodique. Sous la couche protectrice le calcul était resté dur et coloré, comme auparavant. Placé dans de la pipérazine, le calcul fut dissous en quelques heures.

4° *Solution de borax.* — Un fragment de 0 gr. 28 ne fut dissous qu'au bout de 20 heures et il resta une charpente solide comme celle que produisit le carbonate de lithine. La solution était restée incolore. La charpente fut facilement dissoute dans la pipérazine, à l'exception de quelques grumeaux à peine visibles.

Les expériences de Biesenthal ont été reprises en Angleterre par Gordon. Nous ne voulons pas rapporter en détail la méthode employée par cet auteur. Contentons-nous de faire remarquer que contrairement aux autres observateurs qui ont fait les expériences en présence de l'eau, le médecin anglais les a faites en présence de l'urine normale pour mieux se placer dans des conditions analogues à celles qui existent dans l'organisme. Les résultats concordent avec ceux obtenus en Allemagne et démontrent admirablement la supériorité de l'action dissolvante de la pipérazine sur celles des autres médicaments : borax, citrate de lithine, carbonate de soude, citrate de potasse. Nous résumons dans le tableau ci-contre les expériences de l'auteur.

EXPÉRIENCE, consistant à traiter 50 milligrammes de calcul d'acide urique dans 10 cent. cubes d'urine normale, contenant 1 0/0 des substances suivantes :
Température 39°.

Heures	Pipérazine	Borax	Citrate de lithène	Carbonate de soude	Citrate de potasse
15	Solution alcaline troublée. Calculs friables. Perte en poids, 25 milligr.	Solution neutre. Calcul avec dépôt blanc. Perte en poids, 10 milligr.	Solution faiblement acide. Calculs non modifiés. Pas de perte en poids.	Solution alcaline. Léger dépôt sur les calculs. Pas de perte en poids.	Solution neutre. Calculs non modifiés. Pas de perte en poids.
27	Solution alcal. trouble. Calculs se désagrégeant. Perte en poids, 30 milligr.	Solution neutre. Calculs avec dépôt blanc. Perte en poids, 20 milligr.	Solution neutre. Pas de modif. évidente des calculs. Perte en poids, 5 milligr.	Solution alcaline. Calculs avec dépôt. Perte en poids, 5 milligr.	id.
37	Solution alcal. trouble. Calculs très friables. Perte en poids, 30 milligr.	Solution trouble. Calculs avec dépôt blanc. Pas de perte en poids.	Solution neutre. Pas de modifications dans les calculs. Pas de perte en poids.	Solution alcaline. Calculs avec dépôt. Plus de perte en poids.	id.
47	Solution alcal. trouble. Calc. très mous, friables. Perte en poids, 40 milligr.	Solution trouble. Calculs avec dépôt blanc. Plus de perte en poids.	Solution neutre. Pas de modif. dans les calculs. Perte en poids, 10 milligr.	Solution alcaline. Calculs avec dépôt. Perte en poids, 40 milligr.	Perte en poids, 4 milligr.
71	Solution alcaline troublée. Calculs pulvéux. Perte en poids, 46 milligr.	id.	id.	id.	id.
Totaux en perte de poids	46 milligr.	20 milligr.	40 milligr.	10 milligr.	4 milligr.

NOTA. — L'activité de l'urine contenant la pipérazine se poursuit jusqu'à ce que 71 heures soient écoulées lorsque les calculs sont pratiquement dissous. La même action dissolvante n'est pas obtenue après 47 heures avec chacun des autres corps.
 Le pourcentage de solubilité en 71 heures est de 92 0/0 pour la pipérazine, 60 0/0 pour le borax, 20 0/0 pour le citrate de lithine, 20 0/0 pour le carbonate de soude et 8 0/0 pour le citrate de potasse.

Comme résultat de toutes ces séries d'expériences, dit Gordon, la pipérazine est une substance qui, en solution de 1 0/0 à 7, 5 0/0 dans l'urine normale, à la température de 39°, a la propriété de dissoudre les calculs d'acide urique, de désagréger et de rendre molles et pulpeuses les parties non dissoutes.

L'action dissolvante de la pipérazine sur les calculs composites, présentant des couches alternatives d'urates et d'oxalates ou phosphates de chaux est controversée. Bardet a abandonné pendant des semaines dans une solution de pipérazine un calcul compode sans aucune action dissolvante. D'autres auteurs sont arrivés au même résultat. Biesenthal et Schmidt ont obtenu des résultats tout à fait contraires. Ayant abandonné un calcul d'acide urique et de phosphates, pulvérisé en gros grains dans une solution de pipérazine, ce calcul fut dissous presque instantanément par la simple agitation du liquide; il reste un sédiment terreux composé de phosphates. Un fragment pesant 1 gramme, pris sur un gros calcul se composant de phosphates de chaux, d'oxalates de chaux et de traces de sels magnésiens fut soumis à l'action d'une solution de pipérazine, le calcul resta insoluble, mais s'imbiba complètement et devint tout à fait mou.

Les résultats opposés de ces expériences tiennent à un vice de méthode. En effet, l'agitation du liquide est absolument nécessaire pour la dissolu-

tion des calculs. Nous en donnons plus loin la raison. Dès maintenant, nous pouvons conclure que dans les cas de calculs stratifiés et contenant des couches d'acide urique, l'acide sera extrait par dissolution et le calcul tout entier se désagrégera. Cette hypothèse est d'autant plausible que la substance organique qui sert de ciment aux calculs est elle-même soluble dans la pipérazine.

Les calculs à base d'oxalates ou de phosphates sont complètement insolubles dans la pipérazine.

Les calculs de xanthine et de cystine nous ont fait défaut ; d'ailleurs ils offrent peu d'intérêt vu leur rareté.

Nous venons de dire que la pipérazine jouit de la remarquable propriété de dissoudre la substance organique qui sert de charpente aux calculs. C'est Ebstein qui a émis le premier l'opinion que les concrétions rénales et celles des voies urinaires présentent une substance agglutinante de nature albuminoïde qui fait partie de ces concrétions. Or, voici ce que l'on observe. Les calculs d'acide urique qui présentent sur une surface de section polie une stratification nette se dissolvent entièrement ou en ne laissant qu'une mince enveloppe dans la pipérazine. Au contraire la charpente des calculs dissous par la lithine ou le borax est solide et compacte, elle se dissout de suite dans la pipérazine. Cette propriété que présente le médicament de dissoudre la substance organique agglutinante *plus facilement que ne le font les carbonates alcal-*

lins, expliquerait la décomposition rapide et la fonte visible des calculs uratiques dans la solution de pipérazine.

Quelle est l'action des autres alcalins sur le ciment des calculs ? Bien peu importante. Si l'on veut obtenir une dissolution même faible de la substance organique agglutinante, il faut arriver à un degré d'alcalinité incompatible avec le fonctionnement normal de l'organisme, car si l'on veut faire dissoudre de l'acide urique, le degré de dilution des alcalins doit être très grand pour éviter la précipitation d'urates. Ainsi il faut ajouter aux eaux de Vichy et de Marienbad vingt fois leur volume d'eau pour arriver à empêcher une précipitation d'urates dans les eaux minérales additionnées d'acide urique à 40°. En se servant des eaux alcalines naturelles, leur pouvoir dissolvant pour l'acide urique n'est utilisé que pour une très petite part. Mais d'un autre côté en diluant beaucoup ces eaux on diminue leur efficacité et la quantité de liquide à ingérer devient préjudiciable à l'organisme. Nous savons d'ailleurs combien peu actives sont les solutions de carbonates alcalins en présence de calculs uratiques, si on les compare à des solutions de pipérazine.

Pour résumer les propriétés chimiques de la pipérazine, nous dirons :

1° La pipérazine possède la propriété de dissoudre de très grandes quantités d'acide urique, elle se combine à lui en donnant un urate soluble

dans 47 fois son poids d'eau, c'est le sel d'acide urique le plus soluble, car l'urate de lithine exige 368 parties d'eau pour se dissoudre.

2° Son action dissolvante est bien supérieure à celle des borax, de la lithine etc.

3° Elle dissout les substances organiques qui servent de ciment aux calculs.

4° Même en présence d'un grand excès d'acide urique, elle ne donne pas naissance à un sel acide mais à un sel neutre facilement soluble.

II

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DE LA PIPÉRAZINE

Administrée à l'intérieur à la dose de 1 à 3 grammes par jour, la pipérazine est absolument inoffensive pour l'organisme. Les observations de Robert, de Vogt, de Bardet, de Ebstein aussi bien que les nôtres démontrent que ces doses ne présentent aucun inconvénient. Chez nos malades elle n'a exercé aucune influence sur l'appétit, la digestion stomacale, le pouls et la température. Nous n'avons jamais dépassé la dose de 2 grammes dans les 24 heures et nous ne voyons pas l'utilité de doses plus élevées qui ont peut-être plus d'inconvénients que d'avantages. Biesenthal affirme que des doses de 6 grammes prises en une fois et pendant 17 jours consécutifs ont été d'une innocuité absolue. C'est une pratique que nous ne conseillons pas. En effet, certains auteurs ont observé qu'au-dessus de 3 grammes par jour, la pipérazine peut provoquer de l'albuminurie et une

action toxique sur le système nerveux se manifestant par des convulsions des membres et une excitation cérébrale. En face de ces affirmations, la prudence exige qu'on s'en tienne aux doses moyennes.

Son action sur le rein est différente suivant qu'on l'administre à l'homme sain, ou à l'homme malade. Chez l'homme sain la pipérazine ne provoque pas d'albuminurie même à doses assez élevées (3 grammes). Mais si les reins sont malades, les doses élevées peuvent provoquer de l'albuminurie et même de l'hématurie qui disparaît rapidement lorsqu'on cesse le médicament. Les petites doses sont bien supportées.

Sur l'urine, l'action est remarquable : elle en abaisse la densité, la rend claire et en augmente considérablement la quantité. C'est un diurétique énergique et constant. C'est un fait que nous avons observé chez tous les malades. Nos observations sont concluantes sur ce point, en particulier l'observation VI. Du jour au lendemain de l'administration le taux des urines augmente.

Quelle est son action sur la composition de l'urine ? A la dose de 1 gramme par jour on note une diminution de l'acidité, de la quantité d'acide urique et des urates, en même temps qu'une augmentation proportionnelle du chiffre de l'urée. Ce n'est pas là la moindre des propriétés de la pipérazine d'oxyder plus énergiquement les matériaux excrémentitiels de l'urine sans cependant provoquer en

rien une désassimilation des albuminoïdes, qui se caractérise par une augmentation anormale de l'azote urinaire. Biesenthal et Schmidt se sont préoccupés de cette éventualité. A cet effet ils ont examiné pendant dix-sept jours, au point de vue de la teneur en azote et acide urique, l'urine d'un jeune homme bien portant, soumis à un régime sévère et qui prit pendant six jours, dans le cours de ces dix-sept jours, une dose quotidienne de six grammes de pipérazine. Les auteurs ont constaté non une augmentation mais plutôt une diminution légère de l'azote, ce qui s'explique sans doute par le léger trouble digestif qu'a dû entraîner chez ce sujet l'observance d'un régime strict. En outre, ils ont toujours retrouvé en grandes quantités de la pipérazine dans l'urine.

Comment se fait l'absorption de la pipérazine? Après injection d'une dose unique de trois grammes, on retrouve la pipérazine dans l'urine au bout de 1 heure $1/2$, on en retrouve encore des traces au bout de quatre jours. En injectant sous la peau d'un lapin 0 gr. 30 centigr. de pipérazine on la retrouve en abondance dans l'urine au bout d'une demi-heure.

Il est très probable que la pipérazine circule dans le sang à l'état de carbonate, car le chlorhydrate formé dans l'estomac se transforme dans les tumeurs alcalines en carbonate de pipérazine et chlorure de sodium en présence du carbonate de soude. La double décomposition du carbonate de

soude et du chlorhydrate de pipérazine est facile à démontrer, à 39°, le carbonate de pipérazine obtenu se transforme en pipérazine et en C^2O qui est facilement décélé au moyen de l'hydrate de baryte.

Si l'on chauffe du chlorhydrate de pipérazine et du carbonate de soude en solution aqueuse dans une éprouvette et presque jusqu'à ébullition, et si l'on fait passer le gaz qui s'échappe dans une solution d'hydrate de baryte, il se forme de suite un précipité d'hydrate de baryte.

Le carbonate de pipérazine circulant dans le sang forme en présence de l'acide urique de l'urate de pipérazine facilement soluble.

III

ACTION THÉRAPEUTIQUE DE LA PIPÉRAZINE.

La pipérazine dans la diathèse urique.

C'est dans le traitement de la diathèse urique que la pipérazine trouve son application principale. Introduire un médicament nouveau dans la thérapeutique de la goutte et de la gravelle semble chose bien illusoire. Que n'a-t-on pas préconisé contre ces deux manifestations de l'uricémie qui restent à peu près incurables, malgré le grand nombre de remèdes réputés plus ou moins merveilleux ! Ce nombre si considérable déjà du temps de Lucien à en juger par son dialogue intitulé « Tragopodogra » n'a fait qu'augmenter toujours. Le remède des Caraïbes, les pilules de Vic d'Azyr, l'électuaire de Sydenham, autant de types de médications les plus complexes, ont eu tour à tour leur moment de vogue

et de célébrité. Il n'est pas jusqu'au mercure et à l'antimoine qui n'aient été vantés comme des médicaments héroïques et curateurs de la goutte.

On a même quelquefois parlé de spécifiques, tels que le colchique et le salicylate de soude : « Le colchique est à la goutte ce que la quinine est au paludisme » écrit Flévée. Le salicylate de soude est le meilleur remède de la goutte » dit G. Sée. Sans nier les bons effets de ces deux médicaments nous ne pouvons leur accorder le nom de spécifiques. La quinine est un spécifique, le colchique, est un médicament empirique et si la clinique en constate chaque jour les bons effets, la physiologie expérimentale n'a pu encore expliquer ses effets thérapeutiques. N'agit-il pas plutôt comme émétocathartique à la manière des autres purgatifs qui soulagent le gouteux en activant les échanges organiques par la sécrétion plus abondante de la bile et du suc intestinal ; mais n'agissent nullement sur sa maladie et sur sa cause ?

Pour faire un traitement rationnel de la goutte et de la gravelle il faut attaquer le mal dans son essence, en un mot faire de la thérapeutique pathogénique.

La goutte et la gravelle sont les manifestations locales d'un état général, la diathèse urique. Les théories pathogéniques de cette diathèse sont nombreuses et loin d'être concordantes si ce n'est en présence un point : la présence constante de l'acide urique en excès dans les tissus. Que cette présence

anormale ait pour cause une oxydation insuffisante des produits albuminoïdes d'après Bouchard, un vice de fonction du foie d'après Murchison, une diminution de l'alcalinité normale du sang d'après Lécorché ou une trophonévrose d'après Dyce Duckworth, peu nous importe la théorie. Nous savons que gravelle et goutte égalent : excès d'acide urique dans l'économie et que toute médication doit avoir pour but de provoquer le travail d'élimination de cet acide,

La médication alcaline est la seule qui ait donné de bons résultats.

Traitement de la gravelle par la pipérazine.

Au ^{xv}^e siècle Basile Valentin préconisa les alcalins dans la gravelle d'une façon empirique. Cette méthode entra plus tard dans le domaine scientifique grâce aux travaux de Magendie. On s'adressa d'abord aux sels de potasse et de soude, ensuite aux sels solubles de lithine. Le but de la méthode est l'élimination de l'acide urique par l'emploi de substances devant amener la solubilité de cet acide si peu soluble.

C'est une médication qui compte d'heureux résultats comme de nombreux insuccès et pas mal d'inconvénients. En effet, les sels de lithine, le carbonate surtout, sont peu solubles et ne sont absorbés qu'après leur dissolution par les acides du suc gastrique et au détriment de cette sécrétion, si

indispensable à la digestion. De plus, l'action hypoglobulisante des sels de lithine, la toxicité des sels de potasse présentent des dangers qu'on doit éviter.

Le plus grand inconvénient des sels de soude et de potasse consiste dans le fait qu'un usage prolongé amène l'alcalinisation des urines et la précipitation des phosphates en couchés secondaires sur les calculs déjà formés. D'autre part, nous avons longuement démontré la faible action dissolvante de ces médicaments sur l'acide urique.

La découverte de la pipérazine et son introduction dans la thérapeutique de la gravelle, constitue un énorme progrès. Bien supérieure comme dissolvant à tous les autres alcalins, elle ne présente aucun de leurs inconvénients.

Nous nous sommes longuement étendus sur les propriétés remarquables de la pipérazine pour ne pas y revenir ici ; puissance dissolvante très grande vis-à-vis de l'acide urique et des substances organiques qui servent de ciment aux calculs, innocuité absolue pour l'organisme. Aussi tous les auteurs qui l'ont expérimentée dans la gravelle n'ont eut qu'à enregistrer ses beaux résultats.

Bardet a constaté chez un malade qui offrait journellement des dépôts uratiques abondants la disparition rapide de ces dépôts sous l'action de la pipérazine à la dose de 0,40 à 0,60 en même temps que l'augmentation du taux des urates solubles.

Un autre malade prit en 6 jours 5 grammes de

pipérazine. Il évacua rapidement à la suite de cette médication un grand nombre de petits graviers et déclara que l'expulsion avait été beaucoup plus rapide et plus facile que d'habitude.

Les D^{rs} Heubach et Kuh ont eu l'occasion d'observer surtout deux cas dans lesquels le produit fut employé pour dissoudre des concrétions uratiques rénales. Nous publions ces deux observations remarquables par la netteté des effets obtenus (Ob. II et III.)

Brick Pfeifer, Biesenthal et d'autres auteurs rapportent des observations où l'action de la pipérazine a été absolument remarquable dans tous les cas de lithiase urinaire. Tous sont d'accord pour affirmer qu'aucun des médicaments jusqu'ici préconisés ne peut entrer en lutte avec elle sur ce terrain.

De ces données on peut tirer des indications pratiques très intéressantes ; nous voulons parler du traitement des calculs vésicaux par l'injection de pipérazine. Foureroy et Nauquelin qui ont fait faire de grands progrès à l'étude chimique de la composition des calculs, ont émis l'opinion que l'espoir de découvrir des dissolvants pour les calculs vésicaux ne resterait pas toujours une chimère. Mais jusqu'à présent, les substances réputées lithontritiques ne pouvaient être expérimentées. En effet le carbonate de soude dissout à peine les concrétions ; le carbonate de lithine est trop peu soluble, agit trop lentement et trop peu ; aussi

Ebstein qui admet en principe la dissolution des calculs par cette voie, déclare que le dissolvant chimique est encore à trouver pour les concrétions d'acide urique. « L'espoir caressé depuis cent ans environ ne s'est pas encore réalisé. » Nous devons avouer que nous ne connaissons pas encore de médicament capable de dissoudre de gros calculs dans la vessie ou le rein soit par voie stomacale soit par voie d'injection intra-vésicale ». En écrivant ces lignes Ebstein ne connaissait pas la pipérazine. Nous aurions voulu faire des expériences dans ce sens et apporter des preuves cliniques de ce fait. Malheureusement, nous n'avons pas eu sous la main de malades ayant de gros calculs dans leur vessie. En ce moment, nous ne pouvons publier qu'une seule observation (Observ. IV) dans laquelle du reste le résultat a été complet. Mais nous pouvons affirmer que les solutions à 1 p. 100 en lavages dans la vessie sont complètement inoffensives pour cet organe.

En Allemagne, on est plus affirmatif, et les expériences faites dans ce sens font entrevoir une nouvelle méthode de traitement des calculs vésicaux, méthode simple et à la portée de tout le monde, tandis que la taille et la lithotritie sont réservées à des chirurgiens expérimentés.

Ce n'est pas là une vue de l'esprit malgré les affirmations de Brick qui prétend qu'on ne peut dissoudre de volumineux calculs par des solutions intravésicales de pipérazine attendu que

des concrétions d'acide urique peuvent rester des journées dans une solution de pipérazine sans se dissoudre. Mais les expériences que nous avons rapportées démontrent que ces concrétions se dissolvent avec rapidité si l'on a soin d'éloigner sans cesse la solution concentrée d'urate qui se forme autour de la concrétion et l'enveloppe entièrement. C'est ce qui se passe quand on suspend le calcul dans une éprouvette perforée ou quand on l'arrose d'une façon continue avec la solution de pipérazine.

Or, ces conditions se trouvent réalisées dans la vessie car les mouvements que fait le malade suffisent pour renouveler sans cesse la couche liquide qui entoure le calcul. Nous pensons donc qu'il est possible de vider une vessie contenant de petits calculs, et cela sans opération, en injectant une solution de pipérazine. C'est également l'opinion de Gordon. « Les parties non dissoutes des calculs exposés à l'action des solutions de pipérazine étant presque toujours molles, il est possible que les mouvements normaux des tissus dans les parties où sont logés les calculs puissent dans beaucoup de cas compléter l'action que la pipérazine a commencée et arriver à l'expulsion des débris pulpeux » (Traduit de l'anglais).

Traitement de la goutte par la pipérazine.

Nous allons envisager successivement l'action de la pipérazine : 1° dans les accès de goutte ; 2° dans la goutte chronique.

1° Traitement des accès de goutte par la pipérazine :

Nous laissons de côté le traitement de l'état diathésique ; nous sommes absolument d'avis que le médecin doit surtout s'attacher à prévenir les accidents goutteux. Nous ne voulons pas davantage discuter si l'expectation vaut mieux que l'intervention. Aujourd'hui, la majorité des praticiens ne s'en tient plus à la formule de Cullen « patience et flanelle » et ne conteste plus les effets des médicaments actifs. « Maniés avec prudence, dit Rendu, ils peuvent grandement atténuer les douleurs des malades et même faire disparaître progressivement la crise sans provoquer la moindre répercussion viscérale. »

Nous savons aujourd'hui que les accidents décrits sous le nom de « goutte remontée » se produisent sous l'influence de lésions viscérales si fréquentes chez le goutteux, en particulier des reins, du cœur et des vaisseaux. Ces lésions doivent rendre le praticien prudent au point de vue du choix du médicament. « Chez le goutteux, dit Durand Fardel, c'est la lésion des reins qui fait que telle substance qui avait agi comme un remède salulaire

chez l'un, devient un toxique chez l'autre, sans que pour cela il y ait lieu de parler de métastase, ni de goutte rétrocedée.» Nous avons déjà émis notre opinion sur ce prétendu spécifique de la goutte, le colchique. Nous ajoutons que c'est un médicament dont il faut craindre les effets cumulatifs. « Le colchique peut être rapproché de la digitale ou de la strychnine, et il n'est pas douteux que plusieurs cas, cités comme des exemples de goutte remontée, doivent être rapportés à un empoisonnement par le colchique » (Bouchardat).

Le second médicament réellement actif est le salicylate de soude.

Depuis que G. Sée a introduit ce médicament dans la thérapeutique de la goutte, beaucoup de praticiens semblent lui accorder leur faveur. Tous cependant ne partagent pas l'enthousiasme de G. Sée. Lecorché, Boulomié n'en ont obtenu que des résultats incomplets. Frémy et Guéneau de Mussy ont observé des complications graves à la suite de la médication salicylée. Sans parler des accidents qui constituent le salicylisme que de contre-indications tirées de l'état des reins si souvent altérés et qui en empêchant l'élimination du médicament, créent un réel danger pour le malade !

En présence donc d'un goutteux, pour peu que nous ayons des doutes sur l'intégrité de son cœur ou de son parenchyme rénal, force nous serait de lui prescrire des diurétiques anodins, et de lui prêcher la patience ? La découverte de la pipérazine consti-

tue une précieuse acquisition et une véritable conquête pour le traitement de la goutte aiguë. Plus active que le colchique et le salicylate de soude, elle n'est contre-indiquée ni par l'état des reins, ni par celui du cœur et des vaisseaux, sédatif rapide de la douleur elle réussit souvent à enrayer de violents accès de goutte. Là où les soi-disant panacées de la goutte ont échoué, elle a donné des résultats inespérés. Chez le malade que nous avons observé et qui fait le sujet de l'observation VI, elle a fait avorter, dès le troisième jour, un accès des plus aigus alors que les précédents accès traités par le colchique et le salicylate de soude duraient plus de quinze jours.

Interrogeons les auteurs? Bardet a soigné deux malades atteints d'accès de goutte. En injections hypodermiques à la dose moyenne de 0, 20 centigr. par jour, la pipérazine a produit une diminution rapide du gonflement et de la douleur avec une augmentation dans les urines de la teneur en acide urique dissous. Scheweninger a traité un grand nombre d'accès aigus par la pipérazine. Les résultats ont été très rapides tant au point de vue du soulagement de la douleur (ce qui, dit-il, lui a permis d'éviter l'emploi de la morphine) qu'au point de vue de la disparition des phénomènes inflammatoires, tels que la rougeur et le gonflement.

Dans trente cas de goutte aiguë, Biesenthal a obtenu des effets similaires. Tous les auteurs sont d'accord pour dire que dans des accès de goutte

la pipérazine produit son effet en deux ou trois jours au plus. Après ce temps l'urine redevient claire en même temps que la douleur et que la tuméfaction disparaissent.

2° Traitement de la diathèse goutteuse par la pipérazine.

La première condition de tout traitement général de la diathèse goutteuse est de diminuer la production de l'acide urique en excès dans le sang. Ici le traitement hygiénique passe avant le traitement médicamenteux. Il a pour but d'activer les combustions interstitielles et de se substituer à l'acide urique qui est un produit imparfaitement oxydé et peu soluble dans les liquides de l'économie, l'urée substance soluble d'une élimination facile.

Le traitement médicamenteux consiste à introduire dans l'économie, un produit capable d'éliminer l'acide urique dissous dans le sang ou déposé dans les tissus, sans provoquer une action irritative sur les organes d'élimination, c'est-à-dire les reins. La pipérazine dont les propriétés dissolvantes et l'innocuité ont été mises en lumière par l'étude de son action physiologique, semble réaliser ces conditions. Prise à l'intérieur, elle sature en premier lieu l'acide urique resté dissous dans l'organisme et cet acide est éliminé sous forme de sel très soluble l'urate de pipérazine.

L'acide urique déposé dans les tissus, est, de son

côté, atteint par la pip érazine contenue dans le sang; il est peu à peu dissous et éliminé, cela d'autant plus facilement et sûrement que la pipérazine dissout non seulement l'acide urique, mais encore les ciments organiques qui servent à agglutiner entre elles les parcelles minimales d'acide urique.

La clinique a répondu aux données de la physiologie. Il suffit pour s'en rendre compte, de parcourir les observations des médecins qui l'ont expérimentée.

Schweninger l'a administrée à 150 malades vus en consultation avec des confrères qui avaient déjà épuisé toute la série des médications ordinaires et il a trouvé que la pipérazine dissout l'acide urique et ses concrétions plus facilement, plus rapidement et plus complètement que tous les médicaments employés jusqu'à ce jour dans ce but. La pipérazine a une action très marquée sur les tophus. Le même auteur a soigné des malades portant des tophus pierreux considérables, siégeant aux coudes, aux oreilles et qui ont disparu avec l'emploi de la pipérazine.

Dans les cas de tophus considérable voici la pratique à laquelle il faut avoir recours. Injecter une fois par jour 0,10 centigrammes de pipérazine dans le pourtour des tophus et administrer à l'intérieur 1 ou 2 grammes de pipérazine. Cette méthode donne de bons résultats et évite le plus souvent l'intervention chirurgicale.

Nous ne voulons pas rapporter l'opinion de tous

les médecins qui ont expérimenté la pipérazine. Tous ont obtenu de bons résultats bien supérieurs à ceux que l'on obtient généralement avec la lithine et les alcalins. Leurs conclusions peuvent se résumer en ces mots : dans la goutte aiguë ou chronique la pipérazine est un précieux médicament, dépassant de beaucoup ceux qu'on a l'habitude d'employer.

Action de la pipérazine dans diverses maladies.

Nous ne voulons pas étudier les applications de la pipérazine en dehors de la gravelle et de la goutte. Nous ne ferons que mentionner l'opinion des auteurs qui ont pensé que le médicament trouverait une utilité dans bien d'autres cas, surtout en présence de maladies caractérisées par une augmentation ou une diminution du taux de l'acide urique. Mosler a obtenu des résultats favorables dans la *leucémie*, affection dans laquelle Fleischer et Petzold ont observé une augmentation absolue de l'acide urique.

En se basant sur sa formule chimique si voisine de la spermine et de la neurine, Peretti a fait des recherches sur l'action de la pipérazine vis-à-vis du système nerveux. Ce serait un stimulant énergétique du système nerveux central, elle augmenterait la vigueur musculaire, améliorerait le sommeil

et triompherait des psychoses par débilité générale et dépression physico-mentale. Ce serait un remède indiqué dans la neurasthénie de cause nettement athritique.

Gruber et Monin l'ont reconnue efficace dans la forme arthritique du diabète.

L'opinion de ces auteurs prouve que la pipérazine présente des effets intéressants et mérite d'être étudiée à ces différents points de vue.

Nous avons eu l'occasion d'observer ses effets dans la cystite. Biesenthal a fait le premier des lavages avec une solution de pipérazine dans un cas de cystite blennorrhagique et dans un cas de cystite catarrhale avec des résultats favorables. De tous les moyens employés jusqu'ici contre la cystite, seuls les lavages de la vessie faits avec des solutions antiseptiques peuvent être considérés comme efficaces ; tandis que les divers médicaments internes donnent généralement des résultats peu satisfaisants ou nuls. En face des résultats obtenus par Biesenthal par la pipérazine en lavages, Schmey l'a administrée à l'intérieur dans le catarrhe vésical et a pu se convaincre de son influence favorable. Comme la pipérazine prise à l'intérieur n'est pas toxique on peut la prescrire à doses suffisantes pour saturer les urines et d'après Schwey ainsi administrée, elle exercerait sur la cystite une action thérapeutique sensiblement supérieure à celle du salol, de la térébenthine, de l'essence de santal. C'est aussi l'opinion de Brown qui lui accorde de bons

effets dans le pyélo-néphrite. Nous avons pu nous rendre compte de ces affirmations. Nous avons soigné un malade atteint de cystite très aiguë avec écoulement uréthral et orchite chez lequel la pipérazine a produit des effets réels et typiques, caractérisés par une diminution très rapide de la douleur, une augmentation de la quantité des urines qui se sont éclaircies du jour au lendemain, une diminution de l'écoulement uréthral. Nous publions longuement l'observation. Un prostatique, atteint de catarrhe vésical douloureux auquel nous avons administré une dose quotidienne de un gramme de pipérazine a vu au bout de deux jours les urines s'éclaircir et les douleurs diminuer.

Nous pouvons donc dès maintenant affirmer que la pipérazine peut rendre des services dans les catarrhes des voies urinaires.

Modes d'administration et doses.

A l'intérieur la pipérazine se donne en solution diluée, dans l'eau commune ou mieux dans l'eau de Seltz. La solution ainsi préparée est insipide et très agréable pour les malades. En poudre ou en pilule elle n'agit pas. On fait dissoudre la quantité des 24 heures dans une bouteille d'eau de Seltz de 500 grammes qu'on prend par doses fractionnées.

Les doses actives varient de 0,50 centigrammes à 2 grammes dans les 24 heures. Il est inutile de dépasser ces doses. Nous avons déjà dit pourquoi.

En injections hypodermiques on se sert d'une solution de pipérazine pure à 3 ou 5 0/0 dont on injecte 1 ou 2 centimètres cubes par jour. On peut recourir au chlorhydrate de pipérazine en solution à 20 0/0 et on en injecte 1 ou 2 centimètres cubes, ces injections sont douloureuses et donnent souvent lieu à de l'irritation.

Pour injections dans les tophus goutteux on se sert d'une solution de pipérazine pure à 10 0/0 on injecte 2 centimètres cubes.

Pour les lavages de la vessie on se sert d'une solution à 1 0/0. Mais nous savons que la pipérazine n'est pas caustique pour les muqueuses et nous croyons qu'il n'y aurait pas d'inconvénients de se servir d'une solution à 2 0/0.

OBSERVATION I (personnelle).

Communiquée par le Dr Tison. Lithiase urinaire, goutte.

Mme A. D..., 48 ans, issue de parents arthritiques, sujette aux migraines hémorroïdes, a été soignée vers 40 ans d'une fistule à l'anus, a eu, il y a quatre ans, des coliques néphrétiques. Habituellement les urines sont rouges, chargées d'urates et laissent dans le vase un dépôt abondant. Douleurs fréquentes du côté des reins. La malade a eu des dépôts d'acide urique au voisinage des articulations des doigts. Quand on fait mouvoir l'articulation du genou et l'articulation tibio-tarsienne il se produit de nombreux craquements que la main perçoit et qu'on entend à distance.

Beaucoup de traitements employés. Eaux alcalines, lithine, massage, bains, saisons à Vichy. Rien n'a réussi à calmer les douleurs.

En mars 1896, les douleurs dans les reins et les articulations augmentent ; le malade ne peut plus marcher. Administration quotidienne de 0 gr. 60 de pipérazine.

Expulsion abondante de petits graviers ; les urines s'éclaircissent et ne laissent plus de dépôt ; les articulations recouvrent leurs mouvements. En dix jours la malade quitte la chambre et se considère comme guérie.

OBSERVATION II

(Heubach et Kuh). Coliques néphrétiques.

Fabricant de cigares, âgé de 37 ans, traité à la polyclinique. Il y a cinq ans, albuminurie qui aurait disparu au bout de quelque temps. Au début de l'année, tuberculose laryngée traitée au moyen de 21 injections de tuberculine. En février, albuminurie. En mai, douleurs dans les régions rénale, vésicale et uréthrale. Quatre semaines après que le malade vint se présenter, violente attaque de colique néphrétique. Il est resté des douleurs dans la région rénale gauche et dans l'urèthre. Constipation, mictions difficiles, envies continuelles d'uriner, etc.

A l'entrée, les accidents persistent, l'urine est très chargée et contient un peu d'albumine. Au bout de huit jours de traitements variés, le malade reçoit toutes les deux heures une cuillerée à soupe d'une solution de pipérazine à 1/20/0.

Le troisième jour, fortes douleurs dans la région rénale gauche, augmentant pendant la défécation. Peu de temps après les douleurs augmentent encore et le malade expulse avec des urines légèrement sanguinolentes un calcul, de la grosseur et de la forme d'une incisive moyenne et pesant 0 gr. 395. La surface était nettement rongée. Depuis ce temps, le malade n'a plus d'accident.

OBSERVATION III

(Dr Zuelzer). Gravelle. Hématurie.

Femme d'un confrère. Depuis des années, gravelle continue, principalement composée d'acide urique. Coliques fréquentes. Hématurie légère fréquente. Depuis le commencement de septembre, la malade prend toutes les deux heures une cuillerée à soupe d'une solution de pipérazine à 1/2 0/0. Dix jours plus tard, expulsion abondante de petits calculs arrondis pendant plusieurs jours. Depuis, l'hématurie et les coliques ont disparu.

OBSERVATION IV (personnelle).

Calculs de la vessie. Hématurie. Injection vésicale de pipérazine.

E. P..., 36 ans, très gros et très fort.

Parents rhumatisants.

Pas d'antécédents personnels.

Depuis un an souffre dans les reins surtout après le travail. Dans le courant de l'année a uriné un peu de sang à deux ou trois reprises. Souffre en urinant après la miction.

Le 26 avril 1896. — E. P. fait une course de 100 kilom.

Attaix

en bicyclette. Dans la nuit, il est pris de douleurs violentes dans le périnée et la verge avec besoins fréquents d'uriner. Les urines sont fortement sanguinolentes. L'hématurie s'arrête dans la matinée. Le malade est envoyé le lendemain à la consultation de l'hôpital Saint-Joseph avec le diagnostic de calcul dans la vessie.

Les mictions sont encore fréquentes, mais les douleurs ont beaucoup diminué. Le malade ne veut pas entrer à l'hôpital.

Nous lui conseillons 1 gramme de pipérazine à l'intérieur en même temps que nous injectons dans la vessie 60 grammes de solution de pipérazine à 1 p. 100. Le malade garde l'injection une heure.

29 avril. — Le malade ne souffre plus. Pas d'envies fréquentes d'uriner nouvelle injection d'une solution de pipérazine. Cette injection est moins bien supportée que la précédente. Le malade la conserve un quart d'heure.

30 avril. — Nouvelle injection de pipérazine conservée 2 heures dans la vessie.

1^{er} mai. — Le matin le malade expulse un grand nombre de concrétions, molles et pulpeuses.

4 mai. — Malgré nos conseils, le malade est remonté en bicyclette, mais il n'a pas souffert du côté de la vessie.

Nous concluons que l'injection de pipérazine à 1 p. 100 est inoffensive pour la vessie même enflammée. Elle n'est pas ou peu douloureuse.

Nous croyons que chez notre malade elle a réellement agi en dissolvant et en ramollissant les calculs contenus dans la vessie.

OBSERVATION V (personnelle).

Cystite. Uréthrite.

M. A. M..., 50 ans, entre à l'hôpital Saint-Joseph, service de M. Tison, le 29 mars 1896.

Aucun antécédent héréditaire.

Pas d'antécédents personnels. Grand et très vigoureux, a contracté à l'âge de 25 ans une blennorrhagie mal soignée. Depuis cette époque, suintement matinal qui tache la chemise, a eu tous les quatre ou cinq ans sous l'influence de fatigue ou autres causes, une poussée aiguë avec cystite très violente.

En 1892, quatrième crise aiguë avec cystite et orchite.

Dans l'intervalle des poussées a subi divers traitements : instillations, etc.

Le 15 mars 1896. — Il est pris de rétention d'urine, se cathétérise lui-même ; deux jours après, cystite aiguë.

A son entrée à l'hôpital, le malade souffre atrocement, urine toutes les cinq minutes au milieu des douleurs les plus vives. Tient constamment un urinoir à la main. Quelques gouttes de sang dans l'urine.

Lait, lavements laudanisés.

La cystite persiste jusqu'au 2 avril.

2 avril. — Passage d'une sonde dans le but de faire le lavage de la vessie, avec l'acide borique.

3 avril. — Douleurs le long du canal déférent à droite et dans le testicule.

4 avril. — Le malade sort de l'hôpital, fait un voyage de 100 kilomètres et revient avec une orchite à droite.

7 avril. — Pommade hydrargyrique belladonnée. Cataplasmes. Ecoulement uréthral abondant. Le malade urine peu. Les urines sont épaisses, et laissent déposer au fond du bocal une couche épaisse de pus.

13 avril. — Les urines étant rares et boueuses, on donne au malade 0, 50 centigrammes de pipérazine dans de l'eau de Seltz.

14 avril. — Le lendemain du jour où on a commencé l'administration de la pipérazine, les urines s'éclaircissent et laissent déposer une couche bien moins abondante. Quantité : 800 centimètres cubes.

16 avril. — A partir de ce jour, le malade prend un gramme de pipérazine, les urines deviennent de plus en plus claires ; le dépôt moins abondant et la quantité monte à un litre.

19 avril. — Une diurèse se manifeste, quantité des urines : 1800 centimètres cubes, elles sont claires, l'écoulement uréthral a beaucoup diminué.

Du 20 à 30 avril. — L'orchite s'est résolue ; les urines sont toujours restées claires, le dépôt au fond du bocal est de moins en moins abondant, la diurèse a augmenté ; les urines se sont élevées à 2 litres dans les 24 heures.

30 avril. — Sortie de l'hôpital. Guérison.

Chez ce malade, la pipérazine a eu une influence très nette et très rapide sur la cystite et la blennorrhagie, car en deux ou trois jours les douleurs vésicales ont disparu, les urines se sont éclaircies le dépôt purulent a diminué pour ne plus reparai-

tre et l'écoulement uréthral a fini par devenir insignifiant, au point que, en demandant sa sortie, le malade se croyait absolument guéri. On peut noter encore une action vraiment antiseptique de la pipérazine.

OBSERVATION VI (personnelle).

Goutte avec tophus. Service du Dr Tison. Hôpital Saint-Joseph.

R. E..., âgé de 39 ans.

Antécédents héréditaires. — Mère morte à 60 ans d'asystolie.

Père mort à 65 ans d'apoplexie.

Antécédents personnels. — Pas de rhumatisme, pas de syphilis. Signes non douteux d'éthylisme.

A l'âge de 32 ans, premier accès de goutte, douleurs très vives pendant trois semaines.

Traitement. — Injection de morphine, teinture de colchique.

33 ans. — Deuxième accès de goutte. Douleurs violentes et gonflement du gros orteil gauche. Durée trois semaines. Traité avec de la teinture de colchique.

35 ans. — Dans la même année a eu trois accès de goutte siégeant dans le gros orteil gauche. La durée de chaque accès a été de trois semaines à un mois. Le traitement a consisté chaque fois dans l'administration de bicarbonate de soude, de teinture de colchique. Le malade n'a ressenti

aucun soulagement du colchique même administré pendant longtemps.

36 ans. — Attaque de goutte siégeant au gros orteil droit. L'accès a été moins douloureux mais a persisté pendant trois semaines. Le malade a pris du salicylate de soude et du colchique. Petit vésicatoire sur le siège du mal.

38 ans. — Au mois d'août 1895, a été pris subitement d'une rétention d'urine. Le lendemain, attaque de goutte à l'orteil gauche. Douleurs violentes pendant trois semaines. Urines rares. Teinture de colchique et salicylate de soude.

Au mois de décembre 1895, congestion hépatique, le foie est gros, douloureux; le malade a des vomissements de sang. Il urine peu.

En janvier 1896. — Il entre à l'hôpital Saint-Joseph.

Le foie est très douloureux, très augmenté de volume. Les urines sont rares et très épaisses. Pas d'œdème des jambes, pas d'ascite, pas d'albumine, le cœur est sain. Régime lacté, ventouses sur la région hépatique. Bicarbonate de soude. Vin de la charité.

7 février. — Quinze jours après son entrée à l'hôpital, attaque de goutte siégeant au gros orteil droit qui est très gonflé et très rouge. Administration de la pipérazine à la dose de 60 centigrammes par jour.

8 février. — Le foie est moins douloureux et diminue de volume.

9 février. — La quantité d'urine s'élève de 600 grammes à 1 litre.

12 février. — Les douleurs ont diminué, ainsi que le gonflement, 1 litre 1/2 d'urine.

14 février. — Le malade ne souffre plus, et se lève de

son lit, le gros orteil n'est plus enflé, urines : 2 litres.

18 et 19 février. — Le malade ne prend pas de pipérazine.

Le taux des urines s'abaisse à 600 grammes, et des douleurs se font ressentir du côté du foie.

20 février. — 0,60 centigrammes de pipérazine.

21 février. — Urines : 1200 centimètres cubes.

22 février. — Urines : 1500 centimètres cubes. Le foie n'est plus douloureux.

25 février. — Les urines s'élèvent à 2 litres, et se maintiennent à ce chiffre tant que l'on continue l'administration de la pipérazine.

1^{er} mars. — La pipérazine est supprimée et remplacée par du bicarbonate de soude.

3 mars. — La quantité d'urine s'abaisse à 1100 grammes, en même temps qu'il se produit des douleurs vagues dans la région hépatique.

Le malade sort de l'hôpital le 10 mars se croyant complètement guéri.

Nous revoyons le malade le 30 mars. Il nous raconte avoir été pris le 20 mars d'une attaque de goutte violente, qui a envahi les deux orteils ainsi que le médius de la main droite. Il porte sur le médius au voisinage de la phalange et de la phalangine, deux tophus de la grosseur d'un pois. Le malade a pris de lui-même la pipérazine et en cinq jours l'attaque a été enrayée. Nous lui conseillons de reprendre du médicament pour faire disparaître la petite tumeur qu'il porte au doigt, six jours après, le 7 avril, le malade revient, les tophus ont complètement disparu.

Le malade rentre à l'hôpital le 13 avril, parce que, dit-il, il n'urine pas et éprouve de fortes douleurs dans la région hépatique. La veille de son entrée il a eu une hématurie.

14 avril. — Lait, 0,50 centigrammes de pipérazine. Dans les 24 heures les urines n'ont pas dépassé 50 grammes.

15 avril. — Grande agitation, frissons et tremblement, insomnie. Dans la nuit, le malade a vomi du sang, urines : 600 grammes.

16 avril. — Les urines ont augmenté 1 litre. Le malade est plus calme.

18 avril. — Etat excellent, urines 1500 grammes.

20 avril. — Urines : 2 litres 100 grammes. On supprime la pipérazine.

Du 21 avril au 25. — La quantité des urines s'abaisse à 1 litre puis à 800 grammes.

25 avril. — Douleur au niveau des deux orteils. Le malade redoute une attaque de goutte, et demande de la pipérazine. Dans la nuit nouvelle hématurie.

28 avril. — Le malade a pris depuis 3 jours 0,50 centigrammes de pipérazine ; les douleurs ont disparu ; les urines ont augmenté, 1600 grammes.

4 mai. — Le malade demande sa sortie. Le foie est encore gros, mais pas douloureux.

Cette observation montre dans toute sa netteté l'action remarquable de la pipérazine dans la diurèse se manifestant par un écart de 1500 grammes d'urine selon que la malade prend ou ne prend pas de médicament. Elle a enrayé en 4 jours toutes les attaques de goutte qui ont duré 15 jours avec le colchique et le salicylate de soude, et a fait disparaître en peu de temps deux tophus de la main.

OBSERVATION VII

Goutte (Dr Von Herget).

Il s'agit d'une malade âgée de 38 ans, sans antécédents héréditaires qui fut prise de goutte aiguë dans le cours de sa deuxième grossesse, les accès se localisèrent surtout aux poignets, à l'avant-bras, et l'on observa du gonflement inflammatoire. Huit jours après l'accouchement, à la suite de violentes émotions, on observa des œdèmes, qui firent place à des exsudats aux membres inférieurs. Les affections articulaires continuèrent à envahir la malade jusqu'en 1892, entraînant à leur suite des difformités variées. Les deux articulations du genou sont presque à angle droit, les articulations tibio-tarsiennes très enflées, les coudes ne peuvent plus se mouvoir que sous un angle de 120° ; la pronation et la supination sont fortement entravées; le poignet est très gonflé et la main droite est presque complètement fermée. Les doigts de la main gauche, plutôt en extension, présentent des incurvations en fuseau. Les mouvements du maxillaire inférieur et ceux des vertèbres cervicales sont entravés. Les articulations coxo-fémorales sont fixées en adduction depuis un an environ. Les mouvements ont toujours été douloureux, surtout en cas de mouvements passifs exagérés; parfois on observe des douleurs spontanées violentes. Les deu-

leurs ayant augmenté de plus en plus, ainsi que l'ankylose généralisée, la malade fut soumise à la pipérazine, du 24 février au 6 mars 1893, la malade prit une dose quotidienne de 1 gramme du médicament dissous dans 500 gr. d'eau gazeuse.

Au bout du deuxième et du troisième jour, le résultat était déjà sensible ; les douleurs que présentait la malade chaque fois qu'elle faisait un mouvement diminuèrent nettement, et toutes les articulations purent jouer plus librement. Chaque jour l'amélioration s'accroissait, malgré les grandes variations de la température et la force du vent. La menstruation se rétablit aussi, et tous ces événements furent supportés sans douleurs, sans augmentation de l'ankylose et sans aggravation de l'état général, ce qui n'eût jamais été le cas auparavant.

L'appétit resta le même, bien que la malade ne fût pas habituée à boire de si grandes quantités de liquide.

Le sommeil fut excellent par suite de la diminution des douleurs. La malade ne demandait plus que deux ou quatre fois par nuit à être retournée dans son lit, et souvent elle dormit sans interruption cinq heures de suite dans la même position; depuis bien des années, je n'avais eu à constater des modifications de ce genre. En outre, la malade prétend ressentir une sorte d'apaisement et de fatigue accompagnés d'enphorie.

En outre, on observa une amélioration dans l'état des urines, aussi bien au point de vue de la quantité que de la qualité, cet effet était dû sans doute à la pipérazine. Le besoin d'uriner devint plus fréquent, plus impérieux qu'à l'ordinaire (six fois au lieu de trois en vingt-quatre heures). En outre, la quantité d'urine émise en 24 heures

fut nettement augmentée de 700 à 1000 centimètres cubes, elle monta à 1200 et 1400 centimètres cubes. L'aspect de l'urine était en outre tout différent, car elle déposait beaucoup plus d'urate qu'à l'ordinaire, l'analyse quantitative donna une augmentation de l'acide urique de 1/2 à 1 centigramme pour 1000 centimètre cube d'urine. Avant l'ingestion de pipérazine, la quantité d'acide urique se montait à 0,045 0/0.

Au 3^e jour d'ingestion de pipérazine à 0,054 0/0

« 9 ^e	«	«	0,067
« 10 ^e	«	«	0,059

On ne put malheureusement, les circonstances s'y opposant, faire des recherches ultérieures.

Mais la pipérazine a en outre eu une influence favorable sur les exsudats articulaires, car ces dernières diminuèrent en une faible mesure, il est vrai. La peau du reste montra des rides, tandis qu'autrefois, au-dessus des articulations, elle était tendre et luisante.

Le douzième jour, on supprima la pipérazine, le lendemain on observa une diminution de la quantité d'urine des 24 heures, bien que les 500 grammes d'eau gazeuse fussent remplacés par 500 grammes d'Oberbrun, peu à peu la quantité tomba de nouveau au chiffre ordinaire de 700 à 1000 centimètres cubes en 24 heures. Les douleurs augmentèrent en même temps d'intensité, les mouvements devinrent plus limités et le sommeil plus léger.

A partir du 21 mars, on recommença à donner chaque jour 1 gramme de pipérazine dissous dans 500 grammes d'eau gazeuse; la malade prit en tout 18 grammes de cette substance. On observa aussitôt une augmentation dans la quantité émise et un plus grand nombre de mictions jour-

nalières; les douleurs diminuèrent et la matité devint plus grande; le sommeil fut moins agité.

Du 8 au 22 avril, on dut arrêter la médication par suite d'une bronchite intercurrente, car la toux augmentait sous l'influence du traitement anti-goutteux.

Dans le cours de cette période de repos dans l'emploi de la pipérazine, les résultats acquis ont beaucoup moins rétrocedé que dans le cours de la première période de repos. Les douleurs ont reparu bien moins vite, la motilité a moins diminué et les nuits ont été moins mauvaises.

Depuis le 23 avril jusqu'à ce jour, on a continué comme par le passé la médication, et les mêmes phénomènes favorables ont réapparu, en ce qui concerne les mictions et l'état général, c'est ce dernier surtout qui a le plus manifestement bénéficié du traitement.

OBSERVATION VIII

Coliques néphrétiques (Dr Pfeiffer de Wiesbaden).

Mme H... est prise de violentes douleurs se dirigeant de la région du rein droit par l'uretère vers la cuisse. Le lendemain, fièvre et vomissements. Température maxima, 38°,6.

La région iléo-cœcale droite enflé de plus en plus; urine rare de couleur jaune clair, contenant beaucoup d'épithélium avec ou sans cils vibratiles, mélangés à des flocons de mucus.

Troisième jour. — Douleurs dans l'uretère droit excessivement vives. Injection de morphine.

Malgré plusieurs examens microscopiques, on ne peut déceler de cristaux d'acide urique dans l'urine.

Vu le gonflement de la région iléo-cœcale droite, le diagnostic de typhlite est agité. Néanmoins, la malade ayant eu six mois auparavant des coliques néphrétiques, le diagnostic de lithiase urineux est posé.

Traitement. — Eaux d'Offenbach, carbonate de lithine, opium. Les douleurs sont un peu calmées.

Vingtième jour. — Un gramme de pipérazine pendant trois jours.

Vingt-quatrième jour. — L'urine contient une grande quantité de concrétions d'acide urique visibles à l'œil nu. Les douleurs diminuent, l'état général s'améliore et la fièvre disparaît.

Par conséquent on s'était trouvé en présence d'un calcul rénal pris dans l'uretère droit ayant résisté à tous les lithocitriptiques autres que le pipérazine.

« Trois grammes de pipérazine ont suffi pour désagréger à ce point le calcul que les fragments ont pu descendre le long de l'uretère ». Le médicament est continué à la dose de 0 gr. 50 par jour. Peu à peu, l'acide urique disparaît de l'urine. La tumeur de la région iléo-cœcale droite diminue en même temps que les douleurs.

Remarque. — Dans cette observation, l'urine n'a jamais présenté la couleur rouge brique habituelle, ce qui doit être sans doute attribué à la pipérazine dont l'influence s'étend non seulement sur l'acide urique, mais encore sur la matière colorante des calculs et le ciment qui les agglutine entre eux.

OBSERVATION IX

D^r J. H. Brik. Gravelle.

P... Sch..., 65 ans, souffre depuis l'âge de 20 ans de concrétions uratiques, malgré un régime et le traitement alcalin. Le malade perd, au printemps de 1890, un calcul sonore 2 à 3 centimètres de diamètre. En 1891, nouvelles crises de gravelle et calcul de la grosseur d'une noix (lithotritie avec chloroformisation). Le malade n'eut pas de fièvre et perdit beaucoup d'urines sanguinolentes.

Au bout de quelques jours, urines troubles contenant de nombreuses colonies bactériennes.

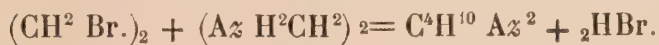
A ce moment, le malade prit un gramme de pipérazine par jour. La diurèse augmenta bientôt et le sédiment diminua nettement, la réaction restant acide. En continuant l'usage de la pipérazine, le sédiment uratique disparut ainsi que les bactéries. Ce n'est que dans la quatrième semaine que l'acide urique se montra de nouveau plus abondant, mais l'usage de la pipérazine pendant quelques jours fit disparaître à nouveau cette anomalie pour quelques semaines. La pipérazine semble en conséquence, avoir une sorte d'action durable qui la distingue d'autres médicaments de ce genre.

CONCLUSIONS

Nous résumons en quelques lignes les propriétés de la pipérazine qui toutes ont été établies et confirmées par l'expérimentation et la clinique.

A. — *Propriétés chimiques.*

1° La pipérazine est une base organique à réaction alcaline, très soluble dans l'eau. Elle a pour formule $C^4 H^{10} Az^2$. On l'obtient par l'action de l'éthylendiamine sur le bromure d'éthylène.



2° Elle dissout facilement l'acide urique et les concrétions formées par les urates. En se combinant à l'acide urique elle donne un urate soluble dans 47 fois son poids d'eau. C'est l'urate le plus soluble.

3° Son action dissolvante sur l'acide urique et les urates est supérieure à celle des autres médicaments employés jusqu'ici, borax, carbonate de lithine, carbonate de soude.

B. — *Propriétés physiologiques.*

1° A dose thérapeutiques (1 à 3 gr.) elle est inoffensive pour l'organisme même après un usage prolongé.

2° Diurétique énergique et constant elle diminue l'acidité de l'urine mais ne la rend jamais neutre ni alcaline.

3° Elle circule dans le sang à l'état de carbonate de pipérazine qui forme en présence de l'acide urique, de l'urate de pipérazine facilement soluble.

C. — *Propriétés thérapeutiques.*

1° Possède une action remarquable dans la gravelle et la goutte, supérieure aux médicaments

habituellement employés : alcalins, lithine, colchique, salicylate de soude, sans présenter aucun de leurs dangers. N'est contre-indiquée ni par l'état des reins, ni par celui du cœur et des vaisseaux.

2° En injections dans la vessie, en solution à 1 0/0, elle pourra peut-être servir à la dissolution des calculs. L'observation unique que nous avons ne nous permet pas encore de porter de jugement à cet égard.

3° Son action est manifeste dans les catarrhes des voies génito-urinaires.

4° Se donne à la dose de 0 gr 50 à 3 gr. en solution diluée.

Vu par le président de la thèse :

STRAUS.

Vu par le Doyen,

BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- GORDON. — Action dissolvante de la pipérazine sur l'acide urique (communication à la section de thérapeutique du Congrès international de Rome, 1894).
- GORDON. — Pipérazine (Brit. Journal, Joly, 1893, p. 271).
- GAUTIER. — Chimie minérale, organique, biologique, 1896, p. 555.
- BIESENTHAL et SCHMIDT. — Pipérazine in gout and storn diseases. Berl. Klin. Wochensch., 1891, n^{os} 52 et 53 et 1892, n^o 2).
- Comptes-rendus de la société allemande, 1890, p. 3722.
- EBSTEIN et SPRAGUE. — Action de la pipérazine sur les tophus (Archives de Virchow, vol. 125, fasc. II, 1891).
- BARDET. — Etude expérimentale sur l'effet de la pipérazine (Nouveaux remèdes, 1893, p. 210).
- HEUBACH. — Internationales centralblatt für die physiologie und pathologie der Harn und sexual organe p. 195, vol. III, 1891.
- J.-H. BRIK. — Wiener Mediz. Blaetter, n^o 49 et 50.

